FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

N° 315

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean GROSOS

Né le 30 mai 1933, à Dunkerque (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1964

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES PAR DÉFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGÉNASE

Président : M. MARCHAL, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1964

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean GROSOS

Né le 30 mai 1933, à Dunkerque (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1964

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES PAR DÉFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGÉNASE

Président : M. MARCHAL, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0038

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Présentée et soutenue publiquement le 196

Liste des Professeurs offerte par

L'IMPRIMERIE R. FOULON & CIE — 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS-XIV[e]

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . . .	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.)

Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);

Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);

Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).

Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).

Rhumatologie : M. Massias (P.).

Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).

Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).

Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).

Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

Ce faible témoignage de mon très grand amour.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

En gage du vivant souvenir que je leur garde.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHAL

Professeur de la Chaire de Clinique des
Maladies du Sang

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Hommages respectueux

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

PAR DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE

-:-:-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE

Les anémies hémolytiques en rapport avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont longtemps apparues sous un jour déconcertant. Elles réunissent, en effet, les caractères des deux types d'accidents hémolytiques qu'il est habituel d'opposer.

- D'une part des crises de déglobulisation provoquées par l'ingestion d'un médicament comme dans les anémies hémolytiques acquises.

- D'autre part, il s'agit d'une anémie hémolytique héréditaire car cette toxicité est limitée à un nombre restreint de sujets. Il ne s'agit jamais de surdosage. Enfin, dans les antécédents de ces malades, chez leurs ascendants et leurs collatéraux, on retrouve des accidents similaires.

A la notion de terrain familial, notion réelle, mais fort imprécise ainsi mise en évidence, a pu être substituée celle d'une tare biochimique héréditairement transmise et définie par l'insuffisance de l'activité d'un enzyme du globule rouge : la glucose-6-déshydrogénase.

Nous envisagerons successivement :

- Les conditions étiologiques de ces anémies,

- La description de leur tableau clinique,

- Les facteurs qui entrent dans leur déclenchement,
- Les éléments sur lesquels repose leur diagnostic,
- Leur physiopathologie et les études biochimiques auxquelles elles ont donné lieu,
- Les conditions génétiques de leur transmission,
- Enfin les moyens thérapeutiques malheureusement purement préventifs et restreints que l'on peut opposer à ce type très particulier d'anémie hémolytique.

-:-:-:-

I. - HISTORIQUE

CORDES, en 1926, rapporte quatre observations d'hémolyse aiguë apparue après ingestion de pamaquine, médicament qui venait justement d'être introduit dans le traitement du paludisme par MUHLERS la même année.

Depuis cette date de nombreuses autres communications décrivent des accidents semblables, tous survenant chez des sujets de race noire, et apparaissant après ingestion d'antipaludéens de synthèse : pamaquine, primaquine etc... C'est d'ailleurs sous le nom de "primaquine sensibilité" que cette affection est décrite par les auteurs anglo-saxons.

Ce n'est enfin qu'au cours des toutes dernières années que sont enfin mises en évidence les anomalies érythrocytaires expliquant ces accidents :

- Baisse du glutathion réduit à la suite des travaux de BEUTLER, DEM, FLAMAGON et ALVING (1955)
- et surtout, chute de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) par CARSON (1956).

-:-:-:-:-

II. - FREQUENCE

Bien qu'inégalement réparti, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase semble avoir été retrouvé dans le monde entier et CARSON estime à près de 100 millions le nombre des individus porteurs de cette tare. Les noirs, les Méditerranéens et les Asiates sont les plus atteints.

Les Israélites Kurdes semblent les plus touchés (57 %) l'enzymopénie est plus rare chez les Israélites de rite oriental (Sépharmides) et devient exceptionnelle chez ceux qui sont originaires de l'Europe de l'Est (Ashkénases).

On connait assez mal la situation en France, encore que peu d'enquêtes aient été faites. La plupart des observations de favisme concernent des sujets d'origine ou d'ascendance italienne (DUCAS).

Le tableau N° I, inspiré des travaux de MOTULSKY exprime la fréquence des sujets mâles enzymopéniques au sein des différentes populations.

-:-:-:-:-

T A B L E A U I

		Pourcentage
AMERIQUE	Noirs	10 (9 à 11)
	Esquimaux (Alaska)	0
	Indiens du Pérou	0
	Indiens Oyana	18
	Caraïbes	2
AFRIQUE	Léopoldville (noirs)	18 à 23
	Stanleyville (noirs)	14 à 15
	Bayokas (Sud du Congo)	15 à 25
	Bayokas (Nord-ouest du Congo) ...	6
	Watutsi	1-2
	Bahutu	7
	Bashi	14
	Pygmées	4
	Bantous	2
	Boshimen	1-2
	Nigériens	10
ASIE	Indiens (Singapour)	3-8
	Chinois (Singapour)	2
	Japonais	0
	Philippins	12-7
	Micronésiens	0-1
	Iraniens	8,5
EUROPE	Sardaigne (Intérieur)	2-3
	Sardaigne (Côtes)	18
	Vallée du Pô (Ferrare)	2
	Grèce	2

ISRAELITES	Kurdes	57
	Iraquiens	25
	Yéménites	5
	Nord-Africains	2
	Asshkéniases	0,2

-:-:-:-

III. - DESCRIPTION

Nous envisagerons maintenant l'aspect clinique des anémies hémolytiques par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Trois grandes formes sont actuellement individualisées, formes qui se différencient par leur contexte ethnique, leur évolution clinique et les anomalies biochimiques qui les définissent. Ce sont :

- Les anémies hémolytiques aiguës des sujets noirs
- Les hémolyses aiguës des sujets non noirs
- Les anémies hémolytiques chroniques par déficit en G6PD.

Nous envisagerons dans cet ordre ces 3 différents tableaux.

A) LES ANEMIES HEMOLYTIQUES AIGUES DES SUJETS NOIRS

Ce sont probablement les plus fréquentes et les mieux étudiées, puisque le groupe de DEM à Chicago a pu les reproduire et en étudier l'évolution chez des volontaires noirs d'un pénitencier qui recevaient quotidiennement 30 mg de primaquine.

Dans l'évolution de ces hémolyses aiguës, trois phases peuvent être distinguées.

1) Une cirrhose aiguë apparaissant par ou peu après l'ingestion du médicament et qui dure de 7 à 12 jours. Il s'agit

d'une crise de déglobulisation aiguë . Les signes cliniques sont rarement importants et se limitent en règle à une pâleur avec subictère, asthénie, urines foncées. Il n'y a ni hépato ni splénomégalie. L'anémie apparait dès le deuxième jour. Le nombre des globules rouges diminue et atteint son chiffre le plus bas à la fin de la première semaine tandis que croît le chiffre de la bilirubine non conjuguée.

Deux points sont à noter :

a) On ne trouve aucune anomalie hématologique évidente pouvant expliquer une telle crise. En effet, la morphologie, le volume des hématies, leur résistance osmotique - du moins testée avec les méthodes de routine - sont normaux. Tout au plus peut on noter au tout début de la crise, et de façon transitoire, la présence de nombreux corps de Heinz dans les globules rouges. Enfin il n'y a aucune anomalie plasmatique et il n'existe pas d'anti-corps anti-érythrocytaires.

b) Si, pendant cette phase la prescription de primaquine est poursuivie, l'hémolyse n'est pas aggravée car seuls les érythrocytes les plus âgés sont sensibles à l'agression toxique. Tous les globules rouges devant être détruits le sont dès les premiers jours. Il faudra attendre le vieillissement des formes jeunes pour voir réapparaître cette susceptibilité.

2) Une phase de réparation s'étend du dixième au quarantième jour, phase pendant laquelle la réticulocytose croît jusqu'à 10 à 12 % et l'anémie se corrige. Hémoglobine et hémato-

crite reviennent à des chiffres normaux vers la quatrième ou la cinquième semaine.

3) Une phase de résistance dite "d'équilibre" s'installe alors et va durer plusieurs mois. Ce n'est qu'après 4 à 6 mois, la prescription de primaquine étant poursuivie qu'une seconde hémolyse pourra apparaître.

Cependant, en augmentant la posologie, et en atteignant des chiffres de 60 et même 120 mg/24 heures, on peut rapprocher l'échéance d'un tel accident.

Pendant cette phase, il persiste une discrète hémolyse cliniquement inapparente car compensée par un accroissement de l'érythropoïèse, mais décelable par l'étude de la durée de vie des hématies marquées au Chrome 51. Celle-ci apparaît, dans l'ensemble, diminuée.

Anomalies hématologiques et biochimiques

On a vu que les examens classiques ne permettaient en aucun cas de déceler la cause d'un tel accident.

Cependant des épreuves plus fines peuvent mettre en évidence quelques anomalies qui persistent même durant l'intervalle libre séparant deux de ces crises.

- Diminution de la durée de vie des hématies de 25 % environ (BREWER).
- Discrète augmentation de la résistance globulaire.
- Discrète augmentation de l'hématocrite.

En réalité, les dosages enzymatiques sont les seuls à pouvoir reconnaître l'étiologie de cette affection. L'activité de la G6PD est diminuée d'environ 10 à 15 % dans cette forme. Les autres anomalies biochimiques telles que la diminution du TPNH, la consommation d'oxygène après incubation en présence de bleu de méthylène, la vitesse d'utilisation du glucose, du glutathion réduit n'en sont que les conséquences. Un point important mérite d'être souligné : cette chute de la G6PD ne peut être détectée qu'à distance de l'accident hémolytique, car la charge enzymatique des érythrocytes les plus jeunes, les seuls à être présents au moment de l'hémolyse est normale.

B) LES HEMOLYSES AIGUES DES SUJETS NON NOIRS

Pendant longtemps, on a pensé que la primaquine sensibilitée était exceptionnelle dans les ethnies non noires et les quelques observations rapportées concernaient toutes des Méditerranéens ou des Moyens-Orientaux. Les travaux de LARRIZZA, en démontrant l'existence d'une telle enzymopénie chez les faviques, devaient démentir cette première impression. En réalité d'autres anomalies sont en cause dans cette affection qui sera donc décrite séparément.

1) Chez les blancs les crises de déglobulisation se manifesteront par une symptomatologie assez identique à celle précédemment décrite. Elles s'en différencient cependant par :

a) des causes déclenchantes plus nombreuses. En particulier la quinine, la quinacrine, le chloramphénicol, les infections bactériennes ou virales peuvent être à l'origine de

tels accidents alors que ces médicaments et ces affections ne sont pas réputées dangereuses chez les noirs.

b) La gravité des accidents hémolytiques : anémie aiguë avec état alarmant pouvant conduire à pratiquer une exxanguino-transfusion, et contrastant de ce fait avec la relative tolérance du noir.

c) La gravité de l'enzymopénie : l'effondrement de la G6PD jusque dans les réticulocytes, enzymopénie touchant non seulement les plaquettes et le cristallin, comme chez les noirs mais encore les leucocytes, les cellules hépatiques et la salive.

2) Le favisme réalise un cas très particulier de déficit en G6PD. Il se manifeste par des crises hémolytiques déclenchées par l'ingestion de fèves sous toutes leurs formes (crues, cuites, sous forme de farine etc...) Il est classique d'en décrire trois aspects : subaigu, aigu (forme ictéro-hémoglobinurique) et mineur.

Actuellement deux sortes d'anomalies surajoutées sont invoquées dans le favisme :

a) une anomalie globulaire : le déficit en G6PD, car tous les faviques sont sensibles à la primaquine et aux sulfamides. Mais les noirs enzymopéniques ne font pas d'accident avec les fèves. D'autres facteurs sont donc en cause dans cette maladie.

b) une anomalie extra-globulaire : il s'agit de facteurs plasmatiques, peut être même immunologiques encore mal connus à l'heure actuelle.

C) LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CHRONIQUES PAR DEFICIT EN G6PD

On connait une quinzaine de familles d'origine européenne pour la plupart - dont les membres sont atteints d'anémie hémolytique chronique.

Sur ce fond permanent vont survenir des poussées aiguës de déglobulisation déclenchées par de très nombreux médicaments et par des infections.

J. BERNARD et Collaborateurs ont eu l'occasion d'observer une de ces familles, française de souche, et d'origine bordelaise. Sur les 19 sujets explorés, 7 garçons et 3 femmes étaient porteurs de la tare. Chez l'un des garçons plus particulièrement étudié, persistaient en dehors de toute poussée aiguë : pâleur avec subictère, urobilinurie, bilirubinémie non conjuguée à 44 mg, réticulocytose entre 4 et 10 %, hépatonégalie nulle, diminution de la vie des hématies marquées au Cr 51, tous signes témoignant de la permanence de l'hémolyse. Enfin, l'absence de séquestration splénique démontrait qu'il s'agissait bien d'une hémolyse intra-vasculaire et laissait présager l'inefficacité d'une éventuelle splénectomie.

-:-:-:-:-

IV. - CAUSES DECLENCHANTES

Aux anti-paludéens se sont surajoutés de très nombreux agents médicamenteux, toxiques ou infectieux dont la liste n'est probablement pas close. Le tableau II résume la liste des divers produits et circonstances accusés de provoquer une crise hémolytique chez les sujets porteurs d'une insuffisance érythrocytaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Il faut retenir que les sujets de race blanche sont sensibles à un plus grand nombre de ces agents, que les malades noirs, et qu'une acidose diabétique, une insuffisance hépatique ou rénale, une hypoglycémie constituent autant de causes susceptibles de favoriser la survenue de ces accidents dont ils aggravent le déroulement.

Cf. Tableau II page suivante (Les produits marqués d'un astérisque ne donnent pas d'accidents hémolytiques chez les noirs).

-:-:-:-

TABLEAU N° II

I. - ANTI-PALUDEENS

- Plasmaquine (proequine, Panaquine)
- Pentaquine
- Primaquine
- Quinacide
- Quinacrine
- Quinine

II.- SULFAMIDES

- Sulfanilamide (ou 1162 F septolix)
- N2-acétyl-sulfamilamide
- Sulfacétonide (Albucid)
- Sulfaméthomypyridarine (Sultirène)
- Salicylaz sylfapyridine (Solorapyrine)
- Sulfisoxazale (Gontrisine)

III.- SULFONES

- Diamino-diphényl sulfone (Disulone D.D.S.)
- Sulfoxone (Diasone)
- Thiazosulfone (Promizole)

IV.- ANTIPYRETIQUES et ANALGESIQUES

- Aspirine,
- Acétanilide
- Phénacétine
- Pyramidon
- Antipyrine
- Cryogérine

V. - NITROFURANES

- Nitrafurantoïne (Furodantine, furanine, furadoïne)
- Furazolidine
- Furaltadone
- Nitrofurazone

VI. - DIVERS

- B A L
- Bleu de méthylène
- Naphtalène
- Acide para amino salicylique (PAS)
- Phényl hydrazine
- Acétyl phényldrazine
- Proténacide (énémide)
- Vitamine K hydrosoluble
- Chloramphénicol
- Quinidine
- Trinitrotoluène

VII. - PRODUITS VEGETAUX

- Fèves, fèvette et certains haricots
- pois verts, pois chiches
- artichauts
- asperges
- figues de barbarie
- berbona hybrida (verveine)
- cyclamen, lupin, genêt
- bogbilberry ou Wortheberry (?)
- morchella asculenta (Champignon)
- fougère mâle

VIII.- INFECTIONS BACTERIENNES ET VIRALES DIVERSES

V. - DIAGNOSTIC DES ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT EN G6PD

A) FORMES HEMOLYTIQUES AIGUES

En phase d'hémolyse aiguë, le diagnostic ne peut être que présumé et les arguments en faveur d'une anémie hémolytique liée à un déficit en G6PD seront :

1) L'origine ethnique du malade. Il s'agit en règle de noirs, de Méditerranéens ou d'Asiates.

2) Le déclenchement par des doses modérées de certains médicaments, en particulier d'antipaludéens, de sulfamides, beaucoup plus rarement d'infections.

3) L'absence de toute anomalie globulaire ou extra-globulaire évidente,

4) La notion d'accidents similaires dans les antécédents de ces sujets.

5) Celles de crises semblables dans la famille du malade.

Ces données permettent donc d'éliminer les autres causes d'hémolyse aigue. On retiendra cependant :

a) que certaines des drogues citées peuvent dans d'autres circonstances être à l'origine d'anémie hémolytique par anti-corps (quinine, quinidine, PAS et phénocétine).

b) Que des tares globulaires autres que le déficit en G6PD peuvent se révéler par des accidents hémolytiques après ingestion de médicaments. Ce sont :

- L'hémoglobine Zurich après sulfamidothérapie

- Le déficit en glutathion réductase après anti-paludéens.

La clé du diagnostic est évidemment apportée par le dosage enzymatique. Celui-ci ne pourra être fait qu'à distance de l'accident aigu. On en a vu les raisons. Cet impératif est peut être moins fondé chez les sujets blancs méditerranéens et dans les formes chroniques, car, dans ces cas, même les réticulocytes sont dénués d'activité enzymatique.

- Les anémies hémolytiques des nourrissons après vitaminothérapie K.

La prescription de vitamines K hydrosolubles peut chez certains nourrissons, déclencher un ictère hémolytique de mécanisme assez voisin de celui des enzymopéniques. Dans les deux cas on retrouve une insuffisance en glutathion réduit et les accidents apparaissent favorisés par l'hypoglycémie physiologique de ces sujets après une agression oxydative (telle que la vitaminothérapie K).

Mais l'instabilité du glutathion est ici transitoire et non permanente et est probablement en rapport avec une prématuration.

B) Dans les cas des formes chroniques se trouve posé le problème plus particulier du diagnostic des anémies hémolytiques chroniques non sphérocytaires.

Il s'agit d'un groupe que l'on ne peut classer dans aucun des grands types connus (maladie de Minkowski, Chauffard, Thalassémie, drépanocytose, elliptocytose).

Sur les données de l'auto-hémolyse in vitro à 37°, SELWYN et DACIE en 1954, ont opposé :

1) Le type I avec auto-hémolyse très peu différente de la normale et où l'adjonction de glucose protège de la lyse, mais moins que dans le cas des globules rouges normaux.

2) Le type II avec autohémolyse très augmentée et non corrigée par l'adjonction de glucose.

Les dosages enzymatiques ont permis récemment de démembrer ces groupes assez hétérogènes. C'est ainsi que :

- dans le type I se trouvent inclus :
  a) le déficit en G6PD
  b) le déficit en glutathion (DORT 1961)
  c) celui en diphosphaglycéro-mutase (PRANKERS 1962).

- quant au type II de DACIE, il ne semble être représenté que par le déficit en pyruvate kinase (TAKATA et VALENTINE 1962).

Mais avant de discuter une anémie enzymopénique, il faudra parfois éliminer :

a) une forme fruste de la maladie de Minkowski-Chauffard reconnue sur :

- l'hémolyse 50 % toujours au-dessus de la normale,

- la séquestration splénique élective des globules rouges marqués au Chrome 51.

b) certaines hémoglobinopathies comme :

- l'hémoglobine H où le glutathion réduit est diminué

- l'hémoglobine Zurich (Hémoglobine Z) qui peut se révéler par l'ingestion de sulfamides.

c) Les anémies hémolytiques avec urines noires seront reconnues sur la mésobilifuschine et l'existence d'inclusions intra-érythrocytaires.

d) l'anémie hémolytique de la porphyrie congénitale (maladie de Thompson) reconnue sur :

- la photosensibilité avec érythème bulleux,

- l'érythrodontie,

- la coloration bourgogne des urines, avec élimination urinaire dure et de caproporphyrine (type I)

- et surtout la fluorescence des globules rouges en lumière de Wood.

-:-:-:-:-

VI. - DETECTION DE L'ENZYMOPENIE

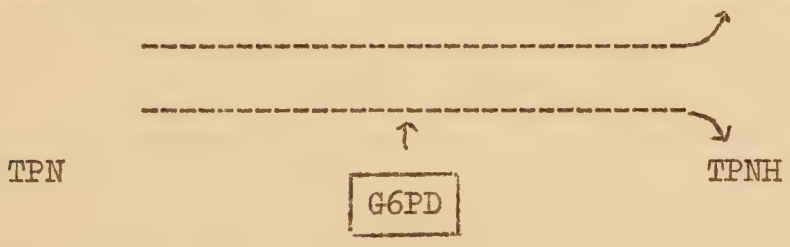
Les méthodes permettant de déterminer l'enzymopénie peuvent être rangées en deux rubriques :

- la détermination de l'activité de la G6PD d'une part, qui constitue la méthode spécifique et la plus précise,

- les autres méthodes qui sont moins spécifiques, et de ce fait, donnent des résultats moins précis.

1) La détermination de l'activité de la G6PD est certainement la méthode la plus précise.

Son principe est le suivant : un hémolysat dont l'activité en G6PD est inconnue est mis en présence de G6PD de TPN et d'un tampon. On a alors les deux réactions couplées :



La quantité de TPNH formée est fonction de l'activité de la G6PD et peut être déterminée par spectrophotométrie. Les résultats normaux sont les suivants :

- chez l'adulte : 141 unité ± 28 pour 100 ml de globules
- chez l'enfant de 1 an : 186 ± 42 unités

2) Les autres méthodes sont moins spécifiques et moins précises. On citera :

a) Le test de stabilité du glutathion la première méthode à avoir été utilisée par BEUTLER. C'est la détermination de la résistance du glutathion réduit après mise en contact avec un oxydant (acétyl-phényl-hydrazine). Ici l'on observe une chute du taux au dessous de 25 mg. pour 100 ml de globules rouges après deux heures d'incubation.

b) La recherche de corps de Heinz : ce sont des corpuscules un peu irréguliers, de taille variable allant jusqu'à 3 m. résultant après agression oxydative (acétyl-phényl-hydrazine) de la précipitation au sein du globule rouge d'hémoglobine dénaturée. Ils ne sont visibles qu'après coloration vitale : bleu de crésyl, violet de méthyl.

c) Le test de décoloration au bleu de crésyl brillant. C'est une méthode très imprécise, mais très rapide, servant surtout aux enquêtes de population.

-:-:-:-

VII. - PHYSIO-PATHOLOGIE

Très schématiquement, la situation peut être ainsi résumée : la glucose-6-phosphate-déshydrogénase est indispensable au bon fonctionnement des mécanismes réducteurs de l'hématie. En l'absence de cet enzyme, l'hématie devient vulnérable à toute agression oxydative, telle que peut la réaliser l'ingestion d'un antipaludéen de synthèse, médicament agissant vraisemblablement comme oxydant.

1) L'hématie adulte peut être considérée comme une forme de cellule en survie. Elle est en effet dépourvue de noyau, d'acide ribonucléique, de cycle de Krebs, etc... Le glucose y est métabolisé selon deux voies :

a) la plus importante (90 % du glucose total) suit la voie classique (EMBDEN MEYERHOFF).

b) 10 % seulement suivant la voie accessoire des pentases phosphates, voie branchée en dérivation de la précédente, dont le rôle est pourtant capital, car il est le seul à permettre la réduction du triphospho-pyridine nucléotide (T.P.N.) en triphospho-pyridine nucléotide réduite (TPNH).

La première étape de cette voie consiste en la transformation de la G6PD en 6 Phospho-gluconates, réaction couplée avec celle conduisant à la réduction du TPN. Elle ne peut se faire qu'en présence de la G6PD. L'absence de cet enzyme conduit donc à un bloc métabolique avec insuffisance de production du TPNH.

2) Importance du TPNH

a) Paradoxalement et bien qu'ayant à charge le transport d'oxygène, l'hématie est particulièrement vulnérable à l'oxydation. Par exemple, une solution d'hémoglobine se dégrade en quelques jours lorsqu'elle est abandonnée à l'air et les séquences de cette dégradation sont identiques à celles observées lorsque les hématies sont mises en présence d'oxydant tels que l'acétyl-phényl-hydrazine (APH).

b) Les drogues hémolytiques ou plus exactement leurs composés de dégradation, car il existe un décalage entre le moment de l'ingestion de la primaquine et l'acmé de la crise hémolytique - peuvent être considérées comme des oxydants. Ils passent aisément de la forme réduite à la forme oxydée et, inversement, sont des transporteurs d'électrons.

"Il existe un hiatus métabolique entre l'oxygène moléculaire et les constituants cellulaires. Lorsque ce hiatus est comblé par l'entrée d'un intermédiaire oxydo-réducteur, lorsque le système destiné à réduire le TPN est défaillant, ou plus exactement quand ces deux oxydants se superposent, alors commence la destruction oxydative" (JANDL)

a) Le T.P.N.H. apparait donc comme le pivot central des mécanismes de défense anti-oxydative. Il agit soit directement soit par l'intermédiaire du glutathion auquel il transfère son hydrogène. Ce couple oxydo-réducteur peut s'écrire :

T.P.N.H. T.P.N.

G.SS.G 2 G S H

Glutathion oxydé Glutathion réduit

On conçoit que la chute du glutathion réduit soit le reflet très exact de celle du T.P.N.H. (la chute du taux de glutathion réduit érythrocytaire a été la première lésion biochimique décrite par BEUTLER en 1955).

Les composés réducteurs que sont T.P.N.H. et G.H.S. interviendront :

- Dans les réactions de détarcation de l'eau oxygénée selon H2 O2 + 2 G.S.H. ------> 2 H2O O + GSSG (sous l'action de la glutathion peroxydase).

Dans la protection des composés et structures de l'hématie menacés par les oxydants.

a) Enzymes sulfhydrilées : hexokinase-phospho-glyceraldéhyde déshydrogénase pyro-phosphatase A.T.P ase.

b) membrane érythrocytaire laquelle est gravement altérée par les inhibiteurs des groupes thiols (JANDL et JACOB). On connait par ailleurs d'une part la richesse de la membrane en lipides et d'autre part le rôle du T.P.N.H. dans la synthèse des acides gras.

c) Hémoglobine enfin JANDL et ALLER ont montré que l'hémoglobine, ou les solutions d'hémoglobine cristallisée mises en présence d'acétyl-phényl-hydrazine étaient dégradées selon les séquences suivantes :

I. - Formation de méthémoglobine : la réaction :

Hémoglobine $\rightleftharpoons$ méthémoglobine + è,

est réversible en présence de méthémoglobine réductase dont le coenzyme est le DPNH ou le TPNH. Il est bon de remarquer qu'on s'attendrait à trouver une méthémoglobine nette lors des accidents à la Primaquine. En réalité celle-ci est toujours modérée et transitoire. D'ailleurs, un agent méthémoglobinisant tel que le nitrite de soude n'aggrave pas la lyse des hématies incubées avec un oxydant tel que l'acétyl-phényl-hydrazine. L'explication de ces faits n'est pas claire. Pour certains (BEUTLER) la méthémoglobine ne serait qu'une étape accessoire de la dégradation de l'hémoglobine. Pour d'autres au contraire (HARLEY, ERNSTER, JANDL) il existerait bien une méthémoglobinémie, mais celle-ci ne pourrait être mise en évidence car les hématies les plus sensibles à cette modification sont aussi plus fragiles et les premières à être détruites.

2. - Oxydation des deux premiers groupes SH de la globine

3. - Oxydation des quatre derniers groupes SH de la globine entrainant la précipitation. Ce précipité a le même aspect, la même solubilité, les mêmes affinités tinctoriales que les corps de Heinz, corps qui sont observés dans les héma-

ties chez des sujets enzymopéniques peu après l'accident ou encore lorsqu'on les met en présence d'A.P.H.

Au total, si le rôle de l'oxydation comme facteur de l'altération de l'hémoglobine et des autres structures des globules rouges est bien démontré, il n'est pas certain qu'il suffise à expliquer entièrement l'hémolyse et d'autres études devront venir compléter ces données.

Quoi qu'il en soit, il existe un lien entre l'expression clinique de la tare et l'importance du déficit en G6PD

- Un déficit modéré, tel qu'il est observé chez les sujets de race noire n'a comme conséquence, qu'une discrète diminution de la durée de vie des hématies, et ne s'extériorise que lors d'une agression toxique démontrant l'incapacité des globules rouges à se défendre contre une agression oxydative.

- Un déficit important, touchant les formes érythrocytaires les plus jeunes comme dans les anémies hémolytiques chroniques entraine une lyse globulaire permanente, lyse accrue par un médicament hémolytique.

Entre ces deux extrêmes, se situent des formes intermédiaires et l'on remarquera que les Méditerranéens dont le déficit est plus marqué que celui des noirs effectuent des accidents hémolytiques plus graves et sont sensibles à un spectre d'agents agresseurs plus étendu.

-:-:-:-

VIII. - ETUDE GENETIQUE

Le déficit en G6PD est une tare biochimique héréditaire dont la transmission est liée au sexe.

Son expression chez les mâles homozygotes est toujours hormis les observations rarissimes de MARKS et de TASLOV complète. Chez les femmes, au contraire, il existe deux possibilités, la forme hétérozygote et la forme homozygote XX. Cette dernière éventualité est rare; elle serait la conséquence d'un mariage entre un sujet mâle taré et une femme hétérozygote. La démonstration de ce mode de transmission a pu être faite :

a) Par l'étude statistique des grandes populations qui démontrait la plus grande fréquence de l'enzymopénie chez les femmes avec une allure particulière de l'histogramme.

b) par l'étude de la répartition de la tare au sein d'une même famille suivie sur plusieurs générations.

c) Enfin, par celle des familles où se manifestait une deuxième tare, le daltonisme par exemple, déjà connu pour être lié au sexe et servant en quelque sorte de marqueur du chromosome "X". On constate alors qu'il existe un linkage entre gènes de la G6PD et du daltonisme.

D'après le pourcentage de recombinaison on a essayé d'établir la carte factorielle du chromosome X. Le locus enzymatique serait très proche du locus daltonien (et pour KALMUS se situerait entre les deux loci : proton et deuton) et serait éloigné respectivement de 10 et 20 unités de celui

de l'hémophilie et de la myopathie de Duchesne. Enfin, le locus du groupe Xg seul groupe sanguin connu comme étant lié au sexe est probablement loin de celui de la G6PD.

A. - Le problème des femmes hétérozygotes conductrices

On pourrait supposer en admettant que le taux de la G6PD soit de 100 % chez les individus normaux et de 0 % chez les mâles enzymopéniques, que les femmes hétérozygotes auraient un taux situé autour de 50 % de la normale (un chromosome sur deux étant atteint). Or ceci n'est pas toujours le cas, puisque certaines femmes hétérozygotes ont un taux normal et chez d'autres, au contraire, il est proche de 0.

Par ailleurs, dans une population donnée, en supposant que les mariages se fassent au hasard, on peut en connaissant la fréquence des mâles enzymopéniques prévoir celle des femmes hétérozygotes. Si P = fréquence des mâles enzymopéniques, en sachant que P + Q = I on a P2 + 2 PQ + Q2 (Loi de Hardy et Weinberg) avec 2 PQ = fréquence des femmes hétérozygotes. Or, une enquête pratiquée à Seattle a montré que 10 % environ des sujets mâles de race noire étaient porteurs de cette tare. D'après les données précédentes, la fréquence des femmes conductrices aurait dû être de 16,9 %. En réalité, le nombre des cas détectés reste assez loin en dessous de celui prévu.

Pour expliquer ces discordances, on admettait classiquement que les effets d'une mutation altérant un chromosome X était plus évident chez l'homme homozygote que chez la femme. Dans ce dernier cas, en effet, les conséquences d'une telle muta-

tion étaient atténuées par la présence du chromosome X normal (dosage-effect).

B. - L'hypothèse de la mosaïque

Ce sont les cytologistes (OHNO. STEWART) qui les premiers ont suggéré que tous les chromosomes X présents dans les cellules somatiques des sujets féminins n'étaient pas fonctionnellement identiques. En effet, au cours des divisions cellulaires, un seul de ces deux chromosomes aurait un aspect surcondensé : hétéropyonose positive. On a de sérieuses raisons de penser que cet X hétéropycnotique est à l'origine des corpuscules de Barr et qu'il n'est pas, ou que peu fonctionnel. Par conséquent, les femmes comme les sujets mâles ont un seul chromosome X fonctionnel par cellule. Le nombre total des X actifs est le même dans les deux sexes. Ces faits expliqueraient que chez les individus normaux non enzymopéniques, le taux de la G6PD soit le même chez les mâles (un X) chez les sujets féminins (2 X) et dans les polysomies (XXX. - XXXX.-) (GRUMBACH).

L'inactivation de l'un de ces deux X se ferait au hasard durant l'embryogénèse, et ce, probablement au stade de morula tardive, car c'est alors que le corpuscule de Barr est observé pour la première fois (AUSTIN-PARK). Cette inactivation porte au hasard sur l'X d'origine paternelle ou maternelle. On peut ainsi concevoir que les sujets A féminins sont une "mosaïque de deux populations cellulaires, l'une dont l'X fonctionnel est d'origine paternelle et l'autre dont l'X est d'origine maternelle.

Dans le cas de femmes hétérozygotes enzynopéniques, le chronosome d'origine paternelle est porteur de la tare (X) et celui d'origine naternelle (x) est normal. Chacune de ces cellules érythrocytaires est du type Xx. Si l'un des deux X est inactivé alors que par exemple, il n'y a que deux cellules de souches érythrocytaires (Xx) (Xx) trois éventualités seront possibles (l'inactivation étant figurée par un tiret).

a) (x$\bar{X}$) (x$\bar{X}$). Les deux chronosomes enzynopéniques ont été inactivés. La femme, bien que conductrice de la tare aura un taux normal de G6PD.

b) (x$\bar{X}$) ($\bar{x}$X) : Cette femme possèdera deux populations identiques d'érythrocytes, l'une avec un X normal, l'autre avec l'X déficitaire. Son taux de G6PD sera de l'ordre de 50 % de la normale.

c) ($\bar{x}$X) ($\bar{x}$X). Les seuls X déficients seront actifs. La femme aura un taux nul de G6PD.

Les probabilités pour que soient rencontrées les éventualités (a) (b) (c) seront respectivement de 1/4, 1/2 et 1/4. Si maintenant, cette différenciation se produit à un stade plus tardif, alors qu'il y a N cellules souches érythrocytaires et puisque dans tous les cas x = X = 1/2, le nombre et la possibilité de survenue de chacune de ces éventualités seront donnés par le développement de (1/2 + 1/2) N.

Ainsi on pourra expliquer que le taux de la G6PD puisse s'éloigner du chiffre de 50 % initialement prévu.

Ces données théoriques ont récemment reçu un début de confirmation par BEUTLER et Collaborateurs.

Pour séduisante que soit cette hypothèse de la mosaïque elle nécessite sa confirmation par d'autres études. Il n'est d'ailleurs pas certain que le chromosome non fonctionnel soit dépourvu de toute activité si l'on veut bien se rappeler les anomalies rencontrées dans les syndromes de Turner (Xd) ou de Klinefelter (XXY).

-:-:-:-

IX. - VARIETES GENETIQUES

On pense que les trois formes (cf. Tableau III) précédemment décrites sont l'expression de trois mutations différentes. Mais le mécanisme exact reste hypothétique. La mise en évidence d'une anomalie moléculaire comme dans les hémoglobinoses se heurte aux difficultés inhérentes à la purification de l'enzyme, et à la nécessité de travailler sur des hématies... enzymopéniques par définition.

Le terme de "déficit" est d'ailleurs incorrect, car la

- chute de l'activité de l'enzyme peut être la conséquence de mécanismes divers :

  - trouble quantitatif : synthèse diminuée ou catabolisme accru,
  - trouble qualitatif : anomalies moléculaires, présence d'un inhibiteur, déficit d'un activateur.

BOYER et PORTER en 1962 ont pu démontrer, par électrophorèse sur gel d'amidon, que la G6PD était comme bien d'autres enzymes, un composé hétérogène formé de différentes fractions

Les Isozymes : Les images électrophorétiques obtenues à partir d'extraits leucocytaires sont identiques à celles provenant des érythrocytes et permettent de meilleures.

Les leucocytes des noirs ne sont cependant pas touchés par l'enzymopénie.

Chacun des deux types d'anémie aiguë précédemment étudiée se caractériserait par l'absence de l'une de ces fractions électrophorétiques.

L'interprétation de ces faits est assez complexe. On peut en effet les envisager dans la perspective de mutations altérant non pas le gène structural mais les gènes de contrôle (gènes opérateurs et répresseurs) (JACOT et MONOD).

-:-:-:-

X. - EQUILIBRE GENETIQUE

La léthalité due à l'enzymopénie n'est pas négligeable puisqu'elle atteint jusqu'à 17 % des jeunes faviques, avec 8 % de morti-natalité chez les sujets mâles. Dans celle-ci interviennent des ictères précoces, des infections bactériennes ou virales et, peut être, des facteurs alimentaires encore qu'on ne sache pas très bien si d'autres végétaux que la fève sont ou non en cause chez les populations noires africaines.

Pour expliquer le maintien de cette tare qui, incontestablement désavantage les sujets qui en sont porteurs, deux mécanismes ont pu être invoqués :

- équilibre entre mutation et élimination,
- équilibre entre hétérozygote avantagé et homozygote.

I. - Equilibre entre mutation et élimination

La fréquence des allèles défavorables est trop grande pour être expliquée par des mutations répétées. On doit donc invoquer certains facteurs qui contribuent à protéger les sujets enzymopéniques et donc au maintien de la tare.

- L'aire d'expansion du paludisme est grossièrement superposable à celle de la Primaquine-sensibilité (bassin méditerranéen, Afrique Orientale et Centrale, Moyen et Extrême-Orient), or il semble que les individus enzymopéniques se défendent mieux contre l'infection paludéenne, car le développement du plasmodium dans les érythrocytes requiert un taux de glutathion

et un cycle des pentoses très actif, activité dont précisément ces individus sont dépourvus.

Les mêmes remarques sont valables pour les thalassémies et les drépanocytoses (même aire géographique) association fréquente, même protection contre le paludisme. On sait, par exemple, que les hémolyses aigues par ingestion de fèves sont rares chez les thalassémiques mineurs.

2. - Equilibre entre hétérozygote avantagé et homozygote

L'expression de la tare était, on l'a vu incomplète chez ces femmes. Celles-ci seront moins exposées que les sujets mâles aux agressions toxiques ou infectieuses. De plus, elles bénéficieront des mêmes avantages vis à vis de l'infection paludéenne.

-:-:-:-

XI. - INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Les seules mesures que l'on puisse actuellement envisager sont d'ordre préventif. Elles sont destinées à sélectionner les agents thérapeutiques lorsque leurs prescription ne peut être évitée et à écarter les plus dangereux. Toutefois, il est probable que la longue liste déjà citée est loin d'être close.

Les sujets noirs peuvent bénéficier d'une cure discontinue de Primaquine (45 mg. une fois par semaine). Avec une telle dose de charge, l'action anti-malarique reste efficace et aucune hémolyse cliniquement patente n'est constatée.

Lorsqu'une hémolyse est déclenchée, les thérapeutiques restent les mêmes que celles requises par les accidents du même genre relevant d'une autre étiologie (transfusion, exsanguino-transfusion etc...).

Enfin, signalons que la splénectomie aurait un effet parfois favorable dans les exceptionnelles formes chroniques de la maladie (NEWTON).

-:-:-:-

Le Tableau III (cf. page suivante) résume de façon synoptique les principales caractéristiques des 3 grandes variétés d'anémies hémolytiques par déficit en G6PD (d'après PETROVER).

REPARTITION GEOGRAPHIQUE & ETHNIQUE		NOIRS	MEDITERRANEENS (Caucasiens)	A.H.C.N.S.
		- U.S.A. - Afrique - Océanie	1) Italiens-Grecs, Israël Iran 2) Mongols	EUROPE (Israëlites spharde)
HEMOLYSE	CAUSES	DROGUES	1) Drogues mais plus nombreux que chez les Caucasiens 2) Infections 3) Cas particulier (favisme)	1) spontanée (?) 2) Provoquée par drogues Infections
Carac.hématolog. autres que G6PD déficit.	Réticulocytose	Lors des accidents	Lors des accidents	Permanente
	Durée de vie des G.R.	modérément diminuée	?	Très diminuée
Léthalité		0	± favisme	± (?)
G.6.P.D. (En dehors d'une hémolyse)	Gr(Pep.totale jeunes	abaissé subnormal	très abaissé très abaissé	nul ou très abaissé nul ou très abaissé
	Leucocytes	normal	diminué	?
	Plaquettes	diminuées	diminuées	?
	Cristallin	diminué	diminué	?
	Peau	normale	diminuée	?
	Salive	normale	diminuée	?
	Foie	normal	diminué	?
	anomalies qualitatives	0 mais absence d'un isozyme (Boyer)	0 mais absence d'un isozyme (Boyer)	anomalies qualitatives
Autres anomalies biochimiques	Phosphomono-estérase		diminution de la phosphomono estéra-se éryth.	
	Activateur		déficit en activateur	
	Inactivateur	présence d'un inhi-biteur		

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les anémies hémolytiques par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) constituent une entité dont la découverte relativement récente (1926) remonte à la mise en évidence d'anémies hémolytiques liées à l'ingestion d'anti-paludéens de synthèse (Primaquine-sensibilité des auteurs anglo-saxons) et dont l'analyse biochimique, pratiquée au cours des toutes dernières années, a permis de confirmer l'individualité.

L'anomalie enzymatique à l'origine de l'anémie, le déficit en G6PD atteint pour certains près de 100 millions d'individus (CARSON). Elle n'est cependant pas également répartie et affecte avec prédilection les sujets de race noire, en Amérique et en Afrique, les Méditerranéens, les Asiates et certains Israëlites du Moyen-Orient. Cette variété d'anémie parait peu fréquente en France et dans l'Europe de l'Ouest.

Trois tableaux cliniques peuvent être décrits

1. - Les anémies hémolytiques aigues des sujets noirs liées à l'ingestion de Primaquine qui évoluent en trois phases :

- aiguë initiale, peu après l'ingestion du médicament,
- de réparation du 10° au 40° jour,
- de résistance, dite d'équilibre pendant plusieurs mois.

Le déficit en G6PD est modéré, l'activité de la G6PD est diminuée d'environ 10 à 15 % comme le montrent les examens biochimiques pratiqués à distance de l'accident aigu.

2. - Les hémolyses aiguës des sujets non noirs

a) Chez les blancs, les accidents hémolytiques sont volontiers graves, liés à l'effondrement du taux de l'enzymopénie.

b) Le favisme réalise une anémie par déficit en G6PD d'un type particulier.

c) Enfin il est des anémies hémolytiques chroniques par déficit en G6PD.

Les causes déclenchantes sont multiples et comprennent, outre les anti-paludéens de synthèse divers sulfamides, sulfones, Nitrofuranes, le benzamide, le chloramphénicol. La vitamine K hydrosoluble et d'autres produits dont la liste n'est actuellement pas close. En outre, divers végétaux et certaines infections bactériennes et virales sont capables de provoquer des poussées de déglobulisation chez les sujets présentant un déficit en G6PD.

Le diagnostic de ces anémies repose sur :

- Un examen biochimique spécifique : la détermination de l'activité en G6PD, par spectrophotométrie, qui est en règle nettement diminuée.

- D'autres méthodes non spécifiques et moins précises

- Le test de stabilité du glutathion.

- La recherche de corps de Heinz.

- Le test de décoloration du bleu de crésyl brillant surtout réservé aux enquêtes de population.

Du point de vue physio-pathologique, l'absence de G6PD conduit à un bloc métabolique avec insuffisance de production de TPNH. Or ce corps est le pivot des réactions de défense anti-oxydatives de l'hématie. La diminution de son taux entraîne l'augmentation de la sensibilité de l'hématie aux agressions oxydatives, telles que certains médicaments peuvent en produire (anti-paludéens de synthèse). L'importance plus ou moins grande du déficit en G6PD explique la plus ou moins grande fragilité des hématies vis à vis des agressions oxydatives et par conséquent conditionne l'expression clinique de la maladie.

Le déficit en G6PD est une tare biochimique héréditaire dont la transmission est liée au sexe. Son expression est complète chez les mâles qui sont toujours hétérozygotes. Chez les femmes il existe deux possibilités : une forme hétérozygote, la plus fréquente, et une forme homozygote plus complète, plus rare. Les diverses études génétiques permettent de penser que les sujets féminins sont une mosaïque de deux populations cellulaires, l'une dont le chromosome X fonctionnel est d'origine paternelle, l'autre dont l'X est d'origine maternelle. Il semble que sur la carte factorielle du chromosome le locus enzymatique en question soit très proche du locus daltonien, et éloigné du locus du groupe sanguin Xg, le seul connu comme étant lié au sexe. Les études récentes ont en outre permis de démontrer que l'enzyme G6PD est un composé hétérogène formé de différentes fractions : les isozymes.

L'absence de telle ou telle fraction électrophorétique pourrait, pour certains auteurs, avoir pour conséquence un type particulier d'anémie par déficit en G6PD.

Il semble enfin que les sujets porteurs de cette tare enzymatique présentent une moindre sensibilité au paludisme et sont moins souvent affectés par les hémoglobinoses (Thalassémie, drépanocytose) sans que l'on puisse trouver une explication à cette constatation.

Les seules mesures thérapeutiques que l'on peut prendre sont d'ordre préventif : sélection des agents thérapeutiques, traitement discontinu par la Primaquine en utilisant des doses de charge (45 mg. une fois par semaine).

Une hémolyse aiguë relève, de son côté, des mêmes méthodes thérapeutiques que celles requises par les accidents du même genre relevant d'une autre étiologie : transfusions, exsanguino-transfusions.

Telles apparaissent les anémies hémolytiques liées à un déficit en G6PD. Elles forment un cadre nosologique particulier au sein des anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires défini par l'anomalie enzymatique qui lui donne naissance.

VU, le Président,

MARCHAL

VU, le Doyen,

CORDIER

VU, le Recteur,

ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - ALLEN D.W. & JANDL J.H. -

Oxydative henolysis and precipitation of hemoglobin. Role of thiol in oxydant Drug action.

J. Clin. Invest. 196, 40, 454.

2 - ALLISON A.C. et BURN G.P. -

Enzyme activity as a function of age in the human erythrocyte.

Brit. J. Haemat. 1955, 1, 291.

3 - ANDRE R., DREYFUS B., BILSKI-PASQUIER G., DEBRAY J., ALBAHARY C., MALASSENET R. & LEBOLLOC'H-COMBRISSON A. -

Anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire. Etude de 11 cas.

Nouv. Rev. Franc. d'hématologie 1962, 2, 517.

4 - BERBARD I., TANZER J., NAJEAN Y., HOULINIER J., SCIALOM C., LEVY J.P., PETROVER M. -

Forme chronique d'anémie hémolytique héréditaire par insuffisance en G6PD.

Nouv. Rev. Franç. d'hématol. 1963, 3, 465-475.

5 - BEUTLER E. -

The hemolytic effect of primaquine related compounds. A review.

Blood 1959, 14, 103.

6 - BEUTLER E., DERN R.J., GLANAGAN C., ALVING -

The hemolytic effect of Primaquine.

J. Lab. Clin. Med. 1955, 45, 255.

7 - BEUTLER E., YEM M., FAIRBANKS V.F. -
The normal human female as a masaïc of X chromosome activity studies using the gene of G6PD deficiency on a marker.
Proc. Nat. Acad. Sc. 1962, 42, 9.

8 - BREWER G.J., TARLOV A.B. et KELLER-MEYER R.W. -
The hemolytic effect of primaquine XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive male regoes in the absence of drug administration.
J. Lab. and Clin. Med. 1961, 385-217.

9 - BOYER S.H., PORTER J.H. et WEILBACHER R.G. -
Electrophoretic heterogeneity of G6PD and its relations to enzyme deficiency in mar.
Proc. Nat. Acad. Soc., 1962, 49, 1868.

10 - CARSON P.E., FLANAGAN C.L., ICKES C.E., ALVING A.J. -
Enzymatic deficiency in Primaquine-sensitives erythrocytes.
Science 1956, 484, 124.

11 - CROSBY W.H. -
Herrditary non spherocytic hemolytic anemia.
Blood 1950, 5, 233.

12 - DACIE J.V. -
The haemolytic anaemias. I. congenital anaemias.
Churchill Edit. Londres 1960.

13 - DERN R.J., BEUTLER E., ALVING A.J. -
The hemolytic effect of Primaquine : the natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self limited character.
J. Lab. Clin. Med. 1954, 44, 171.

14 - DREYFUS B. -

Anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires.

Presse Med. 27 Avril 1963, 71, N° 21, 1067-1070.

15 - DUCAS J. -

Thèse Nancy 1961.

16 - GRUCHY C.G. (de), SANTAMARIA J.N., PARSONS I.C. et CRAWFORD R. -

Non spherocytic congenital hemolytic anemia.

Blood 1960, 16, 1371.

17 - KIRMAN H.N., GARDNER L. -

Molecular genetics and human disease.

C.C. Thomas Publ. Springfield IX 1960.

18 - JACOB F., MONOD J. -

Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins.

J. Molec. Biol. 1961, 3, 318.

19 - JANDL J.H., GREENBERG M.S., YONEMOTO R.M., VASTLE W.E. -

Clinical determination of the sites of the red cells sequestration in hemolytic aneniax.

J. Clin. investig. 1956, 8, 842.

20 - LAMY M., FREZAL J., POLONOWSKI J. et REY J. -

L'absence congénitale de B. lipoprotéines.

Presse Médicale 1961, 69, 1511.

21 - LEWIS S.M., SZUR L. et DACIE J.V.

The pattern of erythrocyte destruction in haemolytic anemia as studied with radio-active chromium.

Brit. J. Haematol. 1960, 6, 122.

22 - MARKS P.A. -

Aspects biochimiques du vieillissement du globule rouge et de l'anémie hémolytique médicamenteuse.

Nouv. Rev. Franc. d'hémat. 1961, 1, 980.

23 - NEWTON W.A. et BASS J. -

Glutathion sensitive chronic non spherocytic hemolytic anemia.

AMA J. Dis. Child. 1958, 96, 501.

24 - NEWTON W.A. -

Year book of pediatrics 1960-1961, p. 304.

25 - OHNO S., MAKINO S. -

The single X nature of sex chromatin in Man.

Lancet 1961, I, 78.

26 - OORT M., LOOS J.A. et PRINKS H.K. -

Hereditary absence of reduced glutathione in the erythrocytes.

Amer. clinical an biochemical entity vox sanguinis.

1961, 6, 370.

27 - PANKERD T.A.J. -

Metabolic aberration of erythrocyte clinical an physiopathological considerations.

Progress in Haematology (Tocentins) Grune et Stratten edit. N.Y. 1962.

28 - PARKER W.C., BEARN A.C. -

Applications of genetro regulatory mechanisms of human genetic.

Am. J. Med. 1963, 34, 650.

29 - PETROVER M. -

Thèse Paris 1962 (Bibliogr.)

30 - PETROUVER M. -

Les anémies hémolytiques par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

La France Médicale Dec. 1963, 10, 603-613.

31 - SCHAPIRA G. et ROSA J. -

Problèmes biochimiques posés par le vieillissement et la mort du globule rouge.

Ann. Biol. Clin. 1962, 20, 307.

32 - SELWYN J.G. et DACIE J.V. -

Auto-hemolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cells from patients with congenital hemolytic anemia.

Blood 1954, 9, 419.

33 - SHAHIDS N.I. et DIAMOND L.K. -

Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital non spherocytic hemolytic anemia.

Pediatrics 1959, 24, 245.

34 - STEWART J. et ANDERSEN AB. -

Sex chromatin body in human testis.

Lancet 1961, I, 79.

35 - TANAKA K.R., VALENTINE W.N. et MIWA S. -

Pyrubate kinase deficiency hereditary in non spherocytic hemolytic anemia.

Blood 1962, 19, 267.

36 - ZINKHAM W.H. et LENHARD R. -

Metabolic abnomalities of erythrocytes from patients with congenital non spherocytic hemolytic anemia.

J. of Ped. 1959, 55, 319.

-:-:-:-:-